ウイルス学および疫学モデルにおけるリアプノフ関数、汎関数の構成 (第8回生物数学の理論とその応用)

梶原, 毅; 佐々木, 徹; 竹内, 康博

数理解析研究所講究録
第 1796 巻 2012 年 1-14

ウイルス学および疫学モデルにおけるリアプノフ関数、汎関数の構成

梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara), 佐々木徹 (Toru Sasaki)
岡山大学・環境生命科学研究科
Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University
竹内康博 (Yasuhiro Takeuchi)
青山学院大学・理工学部
College of Sciences and Engineering, Aoyama-Gakuin University

1 序

非線形常微分方程式, 遅れのある常微分方程式の平衡点の大域安定性を示すために, リアプノフ関数, リアプノフ汎関数は非常に有益であるが, これらの一般的な構成法は知られていない。従来より, Volterra 型のリアプノフ関数が多くのモデルに使われていたが, Korobeinikov は Volterra 型のリアプノフ関数が, 疫学およびウイルス学における常微分方程式に対して有効であることを示した。その際に相加相乗不等式が有効に使われた。その後 McCluskey は同様の関数および積分型の汎関数によって, 同様の分野における遅れのある微分方程式に対してリアプノフ汎関数を構成できることを示した。

その後, リアプノフ関数, リアプノフ汎関数の構成に関して多くの論文が発表されたが, それらの多くは以前の研究の結果を有効に用いることなく計算を繰り返している。常微分方程式 (ODE と略す) に時間遅れを追加して時間遅れのある常微分方程式 (DDE と略す) を作ったとし, もとの ODE にリアプノフ関数がすでに構成されている場合には, それをもとにして DDE に比較的簡単にリアプノフ汎関数を構成できることがある。また, 簡単な ODE からより複雑な ODE にリアプノフ関数を拡張できることもある。

本稿では, 最初に基本的なアイデアを説明し, その後にウイルス学, 疫学に現れる具体的な DDE に対して, リアプノフ汎関数を構成する。後半では ODE におけるリアプノフ関数の構成の例として, 免疫変数を追加したモデル, 病原体が未感染細胞に感染することによる個体数の減少, すなわち吸収効果を考慮に入れたモデルにおけるリアプノフ関数の構成について述べる。

2 準備と基本的なモデルによる説明

2.1 常微分方程式の Volterra 型のリアプノフ関数

体内における病原体感染を記述した Nowak-Bangham [14] モデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv, \quad \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv \tag{1}$$

を考える。ここで x : 未感染細胞の数, y : は感染細胞の数, v : は血液中の病原体の数を表す。$\mathbf{x}$ で変数をまとめてベクトルで表す。(1) の右辺が定義するベクトル場は $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ で表す。これは以後に現れるモデルでも同様である。$R_0 > 1$ のときに内部平衡点 (x^*, y^*, v^*) が一意的に存在する。U を次のように定義する。

$$U(\mathbf{x}) = (x - x^* \log x) + (y - y^* \log y) + \frac{1}{r}(v - v^* \log v)$$

$U(\mathbf{x})$ の方程式 (1) に沿った微分を計算すると Korobeinikov [8] により

$$\frac{dU(\mathbf{x}(t))}{dt} = dx^* \left(2 - \frac{x^*}{x} - \frac{x}{x^*}\right) + \beta x^* v^* \left(3 - \frac{x^*}{x} - \frac{v^* y}{v y^*} - \frac{y^* x v}{y x^* v^*}\right) \leq 0$$

である。最後は相加相乗不等式が用いられた。U は (1) のリアプノフ関数である。この形の関数の有用性は以前から指摘されており, Volterra 型のリアプノフ関数と呼ばれる。その他, 多くの ODE モデルで Volterra 型のリアプノフ関数の有用性が示されている。

2.2 相加相乗不等式の拡張

$x_1, x_2, \cdots, x_n$ を正の数とする。次の不等式

$$x_i - 1 - \log x_i \geq 0$$

を $i = 1$ から n まで加えることにより, 下記の不等式を得る。

$$\sum_{i=1}^{n} x_i \geq n + \log \prod_{i=1}^{n} x_i$$

これを用いて正の数 $a_1, \cdots, a_n, b_1, \cdots, b_n$ に対して

$$n - \sum_{i=1}^{n} \frac{b_i}{a_i} + \log \prod_{i=1}^{n} \frac{b_i}{a_i} \leq 0$$

が成立する。さらに, $a_1 \cdots a_n = b_1 \cdots b_n$ でいくつかの b_i の値, 例えば, $b_1, \ldots, b_k$ が $b'_1, \ldots, b'_k$ に変わったとすると,

$$n - \sum_{i=k+1}^{n} \frac{b_i}{a_i} - \sum_{i=1}^{k} \frac{b'_i}{a_i} + \ln \prod_{i=1}^{k} \frac{b'_i}{b_i} \leq 0 \tag{2}$$

が成り立つ。これはある意味で相加相乗不等式の拡張であり, 本稿におけるリアプノフ汎関数の計算でこの不等式を多用する。

2.3 積分型の汎関数の計算

McCluseky [13] に従って, リアプノフ汎関数の構成の際に用いる積分型の汎関数の計算を述べる。$H(t) = t - 1 - \log t$ とする。c は正の定数であり, $x(t)$ は正の値を取るとする。$U_\tau(x_t;\, c)$ を次のようにおく。

$$U_\tau(x_t;\, c) = \int_0^\tau H\left(\frac{x(t-\eta)}{c}\right) \mathrm{d}\eta. \tag{3}$$

t に関する微分は次のように計算される。

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}U_\tau(x_t;\, c)}{\mathrm{d}t} &= \int_0^\tau \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\left\{H\left(\frac{x(t-\eta)}{c}\right)\right\} \mathrm{d}\eta = -\int_0^\tau \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}\eta}\left\{H\left(\frac{x(t-\eta)}{c}\right)\right\} \mathrm{d}\eta \\ &= H\left(\frac{x(t)}{c}\right) - H\left(\frac{x(t-\tau)}{c}\right) = \frac{x(t)}{c} - \frac{x(t-\tau)}{c} + \log\frac{x(t-\tau)}{x(t)}.\end{aligned} \tag{4}$$

2.4 遅れのないモデルから遅れのあるモデルに

次の n-次元 ODE を考える。

$$\frac{\mathrm{d}\mathbf{x}}{\mathrm{d}t} = \mathbf{f}(\mathbf{x}). \tag{5}$$

$V(\mathbf{x})$ が $\mathbf{x}$ の C^1 級関数で $\mathbf{x}(t)$ が (5) の解であるとき次が成り立つ。

$$\frac{\mathrm{d}V(\mathbf{x(t)})}{\mathrm{d}t} = \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}). \tag{6}$$

次の, DDE を考える。$\mathbf{x}_t$ は $\mathbf{x}_t(s) = \mathbf{x}(t+s)$ で与えられる関数である。

$$\frac{\mathrm{d}\mathbf{x}}{\mathrm{d}t} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \mathbf{g}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_t). \tag{7}$$

$\mathbf{x}^*$ が (5) と (7) 両方の平衡点とする。$\mathbf{x}(t)$ が (7) の解とする。

$$\frac{\mathrm{d}V(\mathbf{x}_t)}{\mathrm{d}t} = \nabla V(\mathbf{x}) \cdot (\mathbf{f}(\mathbf{x}) + \mathbf{g}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_t)) = \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{g}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_t).$$

第一項がすでに計算されていると, その計算結果を流用することができる。平衡点が二つの方程式系で共通であることが重要である。

本稿で開発した, ODE のリアプノフ関数から, 時間遅れを追加した DDE のリアプノフ汎関数を計算手順するための手順は次のとおりである。

1. DDE に対して, 内部平衡点が同じになるような, 時間遅れを 0 にした ODE を考える。その ODE が Volterra 型リアプノフ関数 V_0 を持っていることが必要である。

2. V_0 の ODE の解に沿った微分の計算を, 既存の研究から引用する。これは $\nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x})$ という形で書ける。

3. V_0 の DDE の解に沿った微分を計算する。$\nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x})$ の形にまとめられる部分と, 時間遅れ項と時間遅れのない項の差の項とに分ける。前者は上によって計算できる。

4. ODE で相加相乗不等式を使っていた部分を, 時間遅れを含んだ項で変形する。対数関数を付け加えて, 不等式 (2) が利用できる形にする。

5. 残った部分は, 一般的に用意した積分型の汎関数によって打ち消す。

2.5 Intracellular delay model での説明

計算の手順を, Nowak-Bangham の基本モデルに離散型の intracellar delay を個のみ入れたモデルで詳しく説明する。この結果は Li and Shu [11] で独自に証明されている。

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv, \quad \frac{dy}{dt} = e^{-d\tau}\beta(xv)(t-\tau) - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv \tag{8}$$

$(e^{-d\tau}x^*v^*)t$ を新しい時間変数と考え同じ t と書く。$\tilde{\tau} = (e^{-d\tau}x^*v^*)\tau$, $e^{-d\tau}x^*v^*$ で割ったパラメータにはチルダをつける。

$$\frac{dx}{dt} = \tilde{\lambda} - \tilde{d}x - \tilde{\beta}xv, \quad \frac{dy}{dt} = \frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{y}{y^*}, \quad \frac{dv}{dt} = \tilde{a}ry - \tilde{b}v \tag{9}$$

時間遅れのみ取り去った ODE を考える。

$$\frac{dx}{dt} = \tilde{\lambda} - \tilde{d}x - \tilde{\beta}xv, \quad \frac{dy}{dt} = \frac{xv}{x^*v^*} - \frac{y}{y^*}, \quad \frac{dv}{dt} = \tilde{a}ry - \tilde{b}v \tag{10}$$

Korobeinikov [9] に従い V を

$$V_0(x,y,v) = e^{-d\tau}(x - x^*\log x) + y - y^*\log y + \frac{1}{r}(v - v^*\log v)$$

のように定義する。さらに [9] により,

$$\nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) = d\left(2 - \frac{x}{x^*} - \frac{x^*}{x}\right) + \left(3 - \frac{x^*}{x} - \frac{y^*xv^*}{yx^*v} - \frac{v^*y}{vy^*}\right)$$

が成り立つ。V_0 の DDE (8) に沿った時間微分を次のように計算する。

$$\begin{aligned}
&\frac{dV_0(\mathbf{x}(t))}{dt} \\
&= e^{-d\tau}\left(1 - \frac{x^*}{x}\right)(\tilde{\lambda} - \tilde{d}x - \tilde{\beta}xv) + \left(1 - \frac{y^*}{y}\right)\left(\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{y}{y^*}\right) + \frac{1}{r}\left(1 - \frac{v^*}{v}\right)(\tilde{a}ry - \tilde{b}v) \\
&= e^{-d\tau}\left(1 - \frac{x^*}{x}\right)(\tilde{\lambda} - \tilde{d}x - \tilde{\beta}xv) + \left(1 - \frac{y^*}{y}\right)\left(\frac{xv}{x^*v^*} - \frac{y}{y^*} + \frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{xv}{x^*v^*}\right) \\
&\quad + \frac{1}{r}\left(1 - \frac{v^*}{v}\right)(\tilde{a}ry - \tilde{b}v) \\
&= e^{-d\tau}\left(1 - \frac{x^*}{x}\right)(\tilde{\lambda} - \tilde{d}x - \tilde{\beta}xv) + \left(1 - \frac{y^*}{y}\right)\left(\frac{xv}{x^*v^*} - \frac{y}{y^*}\right) + \frac{1}{r}\left(1 - \frac{v^*}{v}\right)(\tilde{a}ry - \tilde{b}v) \\
&\quad + \left(1 - \frac{y^*}{y}\right)\left(\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{xv}{x^*v^*}\right)
\end{aligned}$$

最後の式の最初の3項は, 最初の式の右辺で遅れを0にしたものであり, ODEに対して $\nabla V(\mathbf{x})\cdot\mathbf{f}(\mathbf{x})$ と書け,

$$\frac{dV_0(\mathbf{x}(t))}{dt} = \nabla V(\mathbf{x})\cdot\mathbf{f}(\mathbf{x}) + \left(1-\frac{y^*}{y}\right)\left(\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{xv}{x^*v^*}\right)$$

となる。第2項を書きなおす。

$$\left(1-\frac{y^*}{y}\right)\left(\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{xv}{x^*v^*}\right) = \frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{xv}{x^*v^*} - \frac{(y^*xv)(t-\tilde{\tau})}{yx^*v^*} - \frac{y^*xv}{yx^*v^*}$$

これより

$$\begin{aligned}
&\frac{dV_0(\mathbf{x}(t))}{dt}\\
=&\tilde{d}\left(2-\frac{x^*}{x}-\frac{x}{x^*}\right) + \left(3-\frac{x^*}{x}-\frac{v^*y}{vy^*}-\frac{y^*xv}{yx^*v^*}\right) + \left(\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{xv}{x^*v^*} - \frac{y^*(xv)(t-\tilde{\tau})}{yx^*v^*} + \frac{y^*xv}{yx^*v^*}\right)\\
=&\tilde{d}\left(2-\frac{x^*}{x}-\frac{x}{x^*}\right) + \left(3-\frac{x^*}{x}-\frac{v^*y}{vy^*}-\frac{y^*}{y}\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} + \ln\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{xv}\right)\\
&+\left(\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} - \frac{xv}{x^*v^*} - \ln\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{xv}\right)
\end{aligned}$$

となる。第1項は相加相乗不等式, 第2項は相加相乗不等式の拡張が適用できる。最後の項をキャンセルするために積分型の汎関数を

$$V_1(\mathbf{x}_t) = U_{\tilde{\tau}}((xv)_t; x^*v^*) = \int_0^{\tilde{\tau}} H\left(\frac{x(t-h)v(t-h)}{x^*v^*}\right) dh$$

と定義する。V_1 の時間微分は次のようになる。

$$\frac{dV_1(\mathbf{x}_t)}{dt} = \frac{xv}{x^*v^*} - \frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{x^*v^*} + \ln\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{xv}$$

最後の項のカッコの中の符号を逆にしたものである。

次のように汎関数 V を定義する。

$$V(\mathbf{x}_t) = V_0(\mathbf{x}) + V_1(\mathbf{x}_t).$$

とおく。そのとき

$$\frac{dV(\mathbf{x}_t)}{dt} = \tilde{d}\left(2-\frac{x^*}{x}-\frac{x}{x^*}\right) + \left(3-\frac{x^*}{x}-\frac{v^*y}{vy^*}-\frac{y^*(xv)(t-\tilde{\tau})}{yx^*v^*} + \ln\frac{(xv)(t-\tilde{\tau})}{xv}\right)$$

となる。相加相乗不等式の拡張を $n=3,\ k=1$ の場合に書く。$a_1a_2a_3 = b_1b_2b_3$ のとき

$$3 - \frac{b_2}{a_2} - \frac{b_3}{a_3} - \frac{b_1'}{a_1} + \ln\frac{b_1'}{b_1} \leq 0$$

$a_1 = yx^*v^*,\ a_2 = x,\ a_3 = vy^*,\ b_1 = y^*xv,\ b_2 = x^*,\ b_3 = v^*y,\ b_1' = y^*(xv)(t-\tilde{\tau})$ とする。$a_1a_2a_3 = b_1b_2b_3$ は成り立っているので, 第2項が非正になる。

3 さまざまなDDEにおけるリアプノフ汎関数

さまざまなDDEに対して前章で説明した手法を適用する。詳しくは, Kajiwara *et al.* [7] を参照。

3.1 分配的な遅れ

前節のモデルを, 離散的な時間遅れから分配的な時間遅れに変える。ただし遅れの幅は $h>0$ で一定とする。$f(t)\geq 0$ で f のサポートが $[0,h]$ に含まれ積分の値が 1 であるとする。次のモデルを考える。

$$\frac{dx}{dt}=\lambda-dx-\beta xv,\quad \frac{dy}{dt}=\beta'\int_0^h f(\tau)(xv)(t-\tau)\,d\tau-ay,\quad \frac{dv}{dt}=ary-bv \tag{11}$$

内部平衡点 (x^*,y^*,v^*) が存在すると仮定する。次の ODE

$$\frac{dx}{dt}=\lambda-dx-\beta xv,\quad \frac{dy}{dt}=\beta' xv-ay,\quad \frac{dv}{dt}=ary-bv \tag{12}$$

を考える。このモデルも内部平衡点 (x^*,y^*,v^*) を持つ。このモデルのリアプノフ関数

$$V_0(\mathbf{x})=\frac{\beta'}{\beta}(x-x^*\ln x)+y-y^*\ln y+\frac{1}{r}(v-v^*\ln v)$$

を考える。離散的な遅れの場合と同様に次のように置き,

$$\alpha(\sigma)=\int_\sigma^h f(\tau)\,d\tau,\quad V_+(\mathbf{x}_t)=\int_0^h \alpha(\tau)H\left(\frac{(xv)(t-\tau)}{x^*v^*}\right)d\tau,$$

V を次のように定義する。

$$V(\mathbf{x}_t)=V_0(\mathbf{x})+\beta' x^*v^*V_+(\mathbf{x}_t)$$

そのとき相加相乗不等式の拡張, 積分型の汎関数についての公式により

$$\begin{aligned}\frac{dV(\mathbf{x}_t)}{dt}&=\frac{\beta'}{\beta}dx^*\left(2-\frac{x^*}{x}-\frac{x}{x^*}\right)\\&+\beta' x^*v^*\int_0^h f(\tau)\left(3-\frac{x^*}{x}-\frac{v^*y}{vy^*}-\frac{(xv)(t-\tau)}{x^*v^*y}+\ln\frac{(xv)(t-\tau)}{xv}\right)d\tau\leq 0\end{aligned}$$

となり, V がリアプノフ汎関数となることがわかる。

3.2 二つの delay を持つモデル

Liu *et al.* [12] で扱割れているモデルである。

$$\frac{dx}{dt}=\lambda-dx-\beta xv,\quad \frac{dy}{dt}=e^{-d\tau}\beta(xv)(t-\tau)-ay,\quad \frac{dv}{dt}=are^{-a\omega}y(t-\omega)-bv \tag{13}$$

遅れは分配的でもよい。V_0 を次のように定義する。

$$V_0(\mathbf{x}) = e^{-d\tau}(x - x^* \ln x) + y - y^* \ln y + \frac{1}{re^{-a\omega}}(v - v^* \ln v).$$

$V_0(\mathbf{x})$ の(13) に沿った微分の同様の計算で結論を得る。

$$\begin{aligned}\frac{dV_0(\mathbf{x}(t))}{dt} =& e^{-d\tau}dx^*\left(2 - \frac{x}{x^*} - \frac{x^*}{x}\right)\\ &+ ay^*\left(3 - \frac{x^*}{x} - \frac{y^*(xv)(t-\tau)}{yx^*v^*} - \frac{v^*y(t-\omega)}{vy^*} + \ln\frac{(xv)(t-\tau)y(t-\omega)}{xvy}\right)\\ &+ ay^*\left(\frac{(xv)(t-\tau)}{x^*v^*} - \frac{xv}{x^*v^*} - \ln\frac{(xv)(t-\tau)}{xv}\right) + ay^*\left(\frac{y(t-\omega)}{y^*} - \frac{y}{y^*} - \ln\frac{y(t-\omega)}{y}\right) \le 0\end{aligned}$$

上の項は相加相乗不等式の拡張を利用し, 下の２つの項は, 積分型の汎関数によってキャンセルされる。さらに一般のモデルに対してもリアプノフ汎関数を構成できる。

3.3 SEIR model

次は典型的な疫学モデルの SEIR モデルに時間遅れを入れたものであり McCluskey [13] で扱われている。

$$\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} = \Lambda - dS - \beta SI(t-\tau), \quad \frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t} = \beta SI(t-\tau) - (a+d)E, \quad \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} = aE - (b+d)I,$$

体内の intracellar delay モデルとは, 遅れの形が異なる。V_0, V_+ を次のように定義する。

$$V_0(\mathbf{x}) = S - S^*\log S + E - E^*\log E + \frac{a+d}{d}(I - I^*\log I), \quad V_1(\mathbf{x}_t) = \int_0^\tau H\left(\frac{I(t-\eta)}{I^*}\right)\mathrm{d}\eta$$

$V(\mathbf{x}_t) = V_0(\mathbf{x}) + \beta x^* v^* V_1(\mathbf{x}_t)$ と置くことにより リアプノフ 汎関数を得る。

3.4 病原体と細胞のモデル (nonlinear incidence)

次のモデルを考える。$f(x,v)$ は incidence function と呼ばれる。

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - f(x,v), \quad \frac{dy}{dt} = e^{-d\tau_1}f(x(t-\tau_1), v(t-\tau_1)) - ay, \quad \frac{dv}{dt} = are^{-a\tau_2}y(t-\tau_2) - bv \quad (14)$$

Korobeinikov [9] により

$$\left(1 - \frac{f(x^*,v^*)}{f(x,v^*)}\right)(x - x^*) \ge 0, \quad \frac{f(x,v)}{f(x,v^*)} - \frac{v}{v^*} - 1 + \frac{v}{v^*}\frac{f(x,v^*)}{f(x,v)} \le 0$$

を仮定する。$f_x > 0$, $f_v > 0$, $f_{vv} < 0$(Huang and Takeuchi [3]) を仮定すると上が従う。

V_0, V_1, V_2 を次の様に定義する。

$$V_0(\mathbf{x}) = e^{-d\tau_1}\left(x - \int_{x^*}^{x} \frac{f(x^*, v^*)}{f(w, v^*)}\,dw\right) + (y - y^* \ln y) + \frac{1}{re^{-a\tau_2}}(v - v^* \ln v)$$

$$V_1(\mathbf{x}_t) = \int_0^{\tau_1} H\left(\frac{f(x(t-\eta), v(t-\eta))}{x^* v^*}\right) d\eta, \quad V_2(\mathbf{x}_t) = \int_0^{\tau_2} H\left(\frac{y(t-\eta)}{y^*}\right) d\eta$$

[9] により V_0 は時間遅れを 0 にした ODE のリアプノフ関数である。これらを用いて, V を次のように定義する。

$$V(\mathbf{x}, \mathbf{x}_t) = V_0(\mathbf{x}) + e^{-\mu_1\tau_1} f(x^*, v^*) V_1(\mathbf{x}_t) + e^{-\mu_1\tau_1} f(x^*, v^*) V_2(\mathbf{x}_t).$$

次のように計算され,

$$\begin{aligned}
\frac{dV(\mathbf{x}(t), \mathbf{x}_t)}{dt} &= -d\left(1 - \frac{f(x^*, v^*)}{f(x, v^*)}\right)(x - x^*) \\
&+ f(x^*, v^*)\left(4 - \frac{f(x^*, v^*)}{f(x, v^*)} - \frac{y^*}{y}\frac{f(x(t-\tau_1), v(t-\tau_1))}{f(x^*, v^*)} - \frac{v^* y(t-\tau_2)}{v y^*} - \frac{v}{v^*}\frac{f(x, v^*)}{f(x, v)}\right. \\
&\left. - \ln \frac{f(x(t-\tau_1), v(t-\tau_1))}{f(x, v)}\frac{y(t-\tau_2)}{y}\right) + f(x^*, v^*)\left(\frac{f(x, v)}{f(x, v^*)} - \frac{v}{v^*} - 1 + \frac{v}{v^*}\frac{f(x, v^*)}{f(x, v)}\right) \le 0
\end{aligned}$$

V は DDE(14) のリアプノフ汎関数である。さらに, Huang *et al.* [3] のモデル (2.1) と同等な一般化も可能である。

3.5 病原体・細胞・免疫のモデル

次は, Huang *et al.* [4] で扱われているモデルの一般化である。x, y, v は Nowak-Bakgham モデルと同じで z は細胞免疫の量を表す。

$$\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} &= \lambda - dx - f(x, v), \quad \frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = e^{-\mu_1\tau_1} f(x(t-\tau_1), v(t-\tau_1)) - ay - pyz, \\
\frac{dv}{\mathrm{d}t} &= are^{-\mu_2\tau_2} y(t-\tau_2) - bv, \quad \frac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t} = qyz - mz.
\end{aligned} \tag{15}$$

$f(x,v)$ は $f_x > 0$, $f_v > 0$, $f_{vv} < 0$ をみたすと仮定する。また、内部平衡点 $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ の存在を仮定する。

4.1 節の方法によって, (15) において時間遅れを 0 にした ODE のリアプノフ関数 V_0 が

$$V_0(\mathbf{x}) = e^{-\mu_1\tau_1}\left(x - \int_{\hat{x}}^{x} \frac{f(\hat{x}, \hat{v})}{f(\tau, \hat{v})}\,d\tau\right) + y - \hat{y}\log y + \frac{(a + p\hat{z})}{are^{e^{-\mu_2\tau_2}}}(v - \hat{v}\log v) + \frac{p}{q}(z - \hat{z}\log z)$$

として得られる。$\nabla V_0(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x})$ の形は, 免疫を考えないモデルと同じ形で平衡点だけ $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ に代わったものである。V_1, V_2 をそれぞれ次のように定義する。

$$V_1(\mathbf{x}_t) = \int_0^{\tau_1} H\left(\frac{f(x(t-\eta), v(t-\eta))}{\hat{x}\hat{v}}\right) \mathrm{d}\eta, V_2(\mathbf{x}_t) = \int_0^{\tau_2} H\left(\frac{y(t-\eta)}{\hat{y}}\right) \mathrm{d}\eta,$$

これらを用いて次のように V を定義する。

$$V(\mathbf{x}_t) = V_0(\mathbf{x}) + e^{-\mu_1\tau_1} f(\hat{x},\hat{v}) V_1(\mathbf{x}_t) + e^{-\mu_1\tau_1} f(\hat{x},\hat{v}) V_2(\mathbf{x}_t).$$

f に対する仮定のもとで V は DDE(15) のリアプノフ汎関数になる。体液性免疫モデルでも同様にリアプノフ汎関数を構成できる。

免疫刺激項に delay が入るとどうなるだろうか。

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv, \quad \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay - pyz, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv, \quad \frac{dz}{dt} = qy(t-\omega)z(t-\omega) - ez$$

Huang *et al.* [4] により stability switch が, あるパラメータの範囲で起こることがわかっている。

3.6 Multi-group model

各個人がグループに分かれている場合の epidemic model は広く研究されている。Guo *et al.* [2] 等では ODE に対してグラフ理論を利用して リアプノフ 関数の構成を与えた。対応する DDE のリアプノフ 汎関数の簡単な構成法を述べる。この問題は Li *et al.* [10] で扱っている。次の DDE を考える。

$$\frac{dS_k}{dt} = \Lambda_k - d_k S_k - \sum_{j=1}^{n} \beta_{kj} S_k I_j(t-\tau_j), \quad \frac{dI_k}{dt} = -\sum_{j=1}^{n} \beta_{kj} S_k I_j(t-\tau_j) - a_k I_k, \quad (k=1,\dots,n) \quad (16)$$

内部平衡点 $(S_1^*,\dots,S_n^*,I_1^*,\dots,I_n^*)$ の存在を仮定する。

n 本の辺をもつ unicyclic graph でこれに含まれる向き付けられたサイクルの長さが l であるようなものの集合を $\mathcal{D}(n,l)$ とする。$Q \in \mathcal{D}(n,l)$ であるとき Q に含まれる一意的な長さ l のサイクルを CQ とする。$E(CQ)$ と $E(Q)$ で CQ および Q の辺 (edge) の集合とする。T_k は頂点が n 個で k をルートとする rooted tree 全体の集合とする。v_k を次のように定義する。

$$v_k = \sum_{T\in T_k} \prod_{(j,h)\in E(T)} \overline{\beta}_{jh}$$

Guo *et al.* [2] に従い V_0, W_j を次のように定義する。

$$V_0 = \sum_{k=1}^{n} v_k \left(S_k - S_k^* \ln S_k + I_k - I_l^* \ln I_k\right), \quad W_j(\mathbf{x}_t) = \int_0^{\tau_j} H\left(\frac{I_j(t-h)}{I_j^*}\right) dh,$$

これらを用いて V を

$$V(\mathbf{x}_t) = V_0(\mathbf{x}) + \sum_{j=1}^{n}\sum_{k=1}^{n} v_k \overline{\beta}_{kj} W_j(\mathbf{x}_t)$$

と定義する。V が (16) のリアプノフ汎関数であることが, Guo *et al.* [2] の結果を用いれば簡単にわかる。

関数 φ_k, f_j, c_k, g_k, ψ_k, q_k についての適切な仮定 (Yuan and Wang [16]) のもとで次の DDE を考える。

$$\frac{dS_k}{dt} = \varphi_k(S_k) - c_k(S_k)\sum_{j=1}^{n}\beta_{kj}f_j(I_j(t-\tau_j)), \quad \frac{dE_k}{dt} = c_k(S_k)\sum_{j=1}^{n}\beta_{kj}f_j(I_j(t-\tau_j)) - \mu_k g_k(E_k),$$
$$\frac{dI_k}{dt} = \gamma_k g_k(E_k) - \alpha_k\psi_k(I_k)), \quad \frac{dR_k}{dt} = p_k\psi_k(I_k) - q_k(R_k)$$

この場合も同様に リアプノフ汎関数を構成できる。このモデルに対しては新しい結果である。

3.7 Differential infectivity モデル

次のモデルは, Bonzi *et al.* [1] 39-64 において取り扱われたる differential susceptibility with staged progression infectivity model である。n 個の susceptible class と m 個の infected class からなっている。

$$\begin{aligned}\frac{dS_i}{dt} &= \Lambda_i - \mu_{S_i}S_i - \sum_{j=1}^{m}\beta_{ij}S_iI_j(t-\tau_j) \quad (i=1,\dots,n)\\ \frac{dI_1}{dt} &= \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m}\beta_{ij}S_iI_j(t-\tau_j) - \alpha_1I_1, \quad \frac{dI_j}{dt} = \gamma_{j-1}I_{j-1} - \alpha_jI_j \quad (j=1,\dots,m)\end{aligned} \tag{17}$$

内部平衡点 $(S_1^*,\dots,S_n^*,I_1^*,\dots,I_m^*)$ が存在すると仮定する。
m 次正方行列 A を

$$A = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0\\ \gamma_1 & -\alpha_2 & 0 & \dots & 0 & 0\\ 0 & \gamma_2 & -\alpha_3 & \dots & 0 & 0\\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots\\ 0 & 0 & 0 & \dots & \gamma_{m-1} & -\alpha_m \end{bmatrix}$$

と定義する。(m,n) 行列 B を (i,j) 成分を β_{ij} として定義する。Bonzi *et al.* [1] に従い V_0 を次のように定義する。

$$V_0 = \langle S - \mathrm{diag}(S^*)\ln S|\mathbf{1}\rangle + \langle B(-A^{-1})(I - \mathrm{diag}(I^*)\ln I|S^*)\rangle$$

さらに V_j, V を次のように定義する。

$$V_j(\mathbf{x}_t) = \int_0^{\tau_j} H\left(\frac{I_j(t-h)}{I_j^*}\right)dh, \quad V(\mathbf{x}_t) = V_0(\mathbf{x}_t) + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m}\beta_{ij}S_i^*I_j^*V_j$$

Bonzi *et al.* [1] による複雑な計算を使うことにより, 簡単な計算で V が (17) のリアプノフ汎関数であることがわかる。これも新しい結果である。

4 常微分方程式モデルの場合

この章では, あるODEにリアプノフ関数が構成されているときに, それを複雑化したODEにリアプノフ関数を拡張する1つの方法について説明する。

4.1 免疫モデル

病原体と細胞のモデルに免疫の量を表す変数を追加したODEを考える。下のモデルでは z は細胞免疫の量を表す。体液性免疫を取り込んだモデル、両免疫を取り込んだモデルも考えられる。

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} &=\lambda - dx - f(x,v), \quad \frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = e^{-\mu_1\tau_1}f(x,v) - ay - pyz,\\ \frac{dv}{\mathrm{d}t} &=are^{-\mu_2\tau_2}y - bv, \quad \frac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t} = qyz - mz.\end{aligned} \tag{18}$$

内部平衡点 $(\hat{x},\hat{y},\hat{v},\hat{z})$ の存在を仮定する。$f(x,v)$ は前と同じく $f_x>0$, $f_v>0$, $f_{vv}<0$ を仮定する。そのとき前章と同じく

$$\left(1-\frac{f(\hat{x},\hat{v})}{f(x,\hat{v})}\right)(x-\hat{x})\geq 0, \quad (f(x,v)-f(x,\hat{v}))\left(\frac{f(x,v)}{v}-\frac{f(x,\hat{v})}{\hat{v}}\right)\leq 0 \tag{19}$$

が成立している。次のODEを考える。$(\hat{x},\hat{y},\hat{v})$ が内部平衡点である。

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \lambda - dx - f(x,v), \quad \frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = e^{-\mu_1\tau_1}f(x,v) - (a+p\hat{z})y, \quad \frac{dv}{\mathrm{d}t} = are^{-\mu_2\tau_2}y - bv, \tag{20}$$

(20) の右辺が定義するベクトル場を $\mathbf{g}(\mathbf{x})$ とする。U を次で定義する。

$$U(\mathbf{x}) =e^{-\mu_1\tau_1}\left(x-\int_{\hat{x}}^{x}\frac{f(\hat{x},\hat{v})}{f(\tau,\hat{v})}d\tau\right)+y-\hat{y}\log y+\frac{(a+p\hat{z})}{are^{-\mu_2\tau_2}}(v-\hat{v}\log v)$$

Korobeinikov [9] により U が (20) のリアプノフ関数であり,

$$\begin{aligned}\nabla U(\mathbf{x})\cdot\mathbf{g}(\mathbf{x}) =& d\left(1-\frac{f(\hat{x},\hat{v})}{f(x,\hat{v})}\right)(x-\hat{x})+f(\hat{x},\hat{v})\left(4-\frac{f(\hat{x},\hat{v})}{f(x,\hat{v})}-\frac{\hat{y}}{y}\frac{f(x,v)}{f(\hat{x},\hat{v})}-\frac{\hat{v}y}{v\hat{y}}-\frac{v}{\hat{v}}\frac{f(x,\hat{v})}{f(x,v)}\right)\\ &+f(\hat{x},\hat{v})\left(\frac{f(x,v)}{f(x,\hat{v})}-\frac{v}{\hat{v}}-1+\frac{v}{\hat{v}}\frac{f(x,\hat{v})}{f(x,v)}\right)\end{aligned}$$

となる。(18) は次のように書ける。

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} &=\lambda - dx - f(x,v), \quad \frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = e^{-\mu_1\tau_1}f(x,v) - (a+p\hat{y})z + p(\hat{z}-z)y,\\ \frac{dv}{\mathrm{d}t} &=are^{-\mu_2\tau_2}y - bv, \quad \frac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t} = q(y-\hat{y})z.\end{aligned} \tag{21}$$

さらに,

$$V(\mathbf{x}) =e^{-\mu_1\tau_1}\left(x-\int_{\hat{x}}^{x}\frac{f(\hat{x},\hat{v})}{f(\tau,\hat{v})}d\tau\right)+y-\hat{y}\log y+\frac{(a+p\hat{z})}{are^{-\mu_2\tau_2}}(v-\hat{v}\log v)+\frac{p}{q}(z-\hat{z}\log z)$$

と定義する。$\nabla V(\mathbf{x})\cdot\mathbf{f}(\mathbf{x})$ を計算すると,

$$\begin{aligned}\nabla V(\mathbf{x})\cdot\mathbf{f}(\mathbf{x}) &= \frac{\partial U}{\partial x}\cdot\frac{dx}{dt}+\frac{\partial U}{\partial y}(e^{-\mu_1\tau_1}f(x,v)-(a+p\hat{y})z)+\frac{\partial U}{\partial v}\cdot\frac{dv}{dt}\\ &\quad+\left(1-\frac{\hat{y}}{y}\right)p(\hat{z}-z)y+\frac{p}{q}\left(1-\frac{\hat{z}}{z}\right)q(y-\hat{y})z\\ &=\nabla U(\mathbf{x})\cdot\mathbf{g}(\mathbf{x})+p(y-\hat{y})(\hat{z}-z)+p(z-\hat{z})(y-\hat{y})=\nabla U(\mathbf{x})\cdot\mathbf{g}(\mathbf{x})\end{aligned}$$

となる。V は免疫を取り入れた ODE (18) のリアプノフ関数であり,

$$\begin{aligned}\nabla V(\mathbf{x})\cdot\mathbf{f}(\mathbf{x}) =& -d\left(1-\frac{f(\hat{x},\hat{v})}{f(x,\hat{v})}\right)(x-\hat{x})+f(\hat{x},\hat{v})\left(4-\frac{f(\hat{x},\hat{v})}{f(x,\hat{v})}-\frac{\hat{y}}{y}\frac{f(x,v)}{f(\hat{x},\hat{v})}-\frac{\hat{v}y}{v\hat{y}}-\frac{v}{\hat{v}}\frac{f(x,\hat{v})}{f(x,v)}\right)\\ &+f(\hat{x},\hat{v})\left(\frac{f(x,v)}{f(x,\hat{v})}-\frac{v}{\hat{v}}-1+\frac{v}{\hat{v}}\frac{f(x,\hat{v})}{f(x,v)}\right)\end{aligned}$$

となる。免疫変数を付け加えてもリアプノフ関数の微分の形は変わらない。ただし平衡点は変わっている。体液性免疫 (さらに両免疫) を追加したモデルでも同じ結論が成り立つ。これは Pang *et al.* [15] の拡張である。

4.2 吸収効果を考慮に入れたモデル

病原体が細胞に感染するときに個体数が減少する効果を取り込んだモデルに対して, 今回の手法を利用してリアプノフ関数を構成する。$u\geq 0$ として次の ODE を考える。$u=1$ のときが通常の吸収効果を表す。

$$\frac{dx}{dt}=\lambda-dx-\beta xv,\quad \frac{dy}{dt}=\beta xv-ay,\quad \frac{dv}{dt}=ary-bv-u\beta xv \tag{22}$$

内部平衡点 $(\tilde{x},\tilde{y},\tilde{v})$ が存在するとすと仮定する。そのとき Iggidr *et al.* [5] により複雑な計算を経てリアプノフ関数が構成されている。

ここでは簡単で見通しの良い方法を与える。次の ODE を考えよう。

$$\frac{dx}{dt}=\lambda-dx-\beta xv,\quad \frac{dy}{dt}=\beta xv-ay,\quad \frac{dv}{dt}=ary-(b+u\beta\tilde{x})v \tag{23}$$

これは Nowa-Bangham モデルと同等であり, Korobeinikov [8] により次の U

$$U(\mathbf{x})=x-\tilde{x}\log x+y-\tilde{y}\log y+\frac{1}{r}(v-\tilde{v}\log v)$$

が (23) のリアプノフ関数である。(22) の第 3 式の右辺は, $ary-(b+u\beta\hat{x})v+u\beta(\hat{x}-x)v$ と書ける。U の (22) に沿った微分を次のように計算する。

$$\begin{aligned}\frac{dU}{dt}&=\left(1-\frac{\tilde{x}}{x}\right)(\lambda-dx\beta xv)\\ &\quad+\left(1-\frac{\tilde{y}}{y}\right)(\beta xv-ay)+\frac{1}{r}\left(1-\frac{\tilde{v}}{v}\right)\{(ary-(b+u\beta\tilde{x})v)+(u\beta\tilde{x}v-u\beta xv)\}\\ &=d\tilde{x}\left(2-\frac{\tilde{x}}{x}-\frac{x}{\tilde{x}}\right)+\beta\tilde{x}\tilde{v}\left(3-\frac{\tilde{x}}{x}-\frac{\tilde{v}y}{v\tilde{y}}-\frac{\tilde{y}x\tilde{v}}{y\tilde{x}v}\right)+\frac{u\beta}{r}(-xv+\tilde{x}v+x\tilde{v}-\tilde{x}\tilde{v})\end{aligned}$$

最後の項の処理は厄介であり，少し工夫が必要である。

$$
\begin{aligned}
-\frac{u}{r}\left(1-\frac{\tilde{x}}{x}\right)(\lambda-dx-\beta xv) &= -\frac{u}{r}\left(1-\frac{\tilde{x}}{x}\right)(-d(x-\tilde{x})+\beta\tilde{x}\tilde{v}-\beta xv)\\
&= -\frac{u}{r}d\tilde{x}\left(2-\frac{\tilde{x}}{x}-\frac{x}{\tilde{x}}\right)+\frac{u\beta}{r}\left(-\tilde{x}\tilde{v}+xv+\frac{(\tilde{x})^2\tilde{v}}{x}-\tilde{x}v\right)
\end{aligned}
$$

前の計算を睨んで，W を次のように定義する。

$$
W(x,y,v)=U(x,y,v)-\frac{u}{r}(x-\tilde{x}\log x)
$$

W の (22) に沿った微分を計算すると次のようになる。

$$
\begin{aligned}
\frac{dW}{dt} &= d\tilde{x}\left(2-\frac{x}{\tilde{x}}-\frac{\tilde{x}}{x}\right)\\
&+\beta\tilde{x}\tilde{v}\left(3-\frac{\tilde{x}}{x}-\frac{\tilde{v}y}{v\tilde{y}}-\frac{\tilde{y}xv}{y\tilde{x}v}\right)-\frac{u}{r}d\tilde{x}\left(2-\frac{x}{\tilde{x}}-\frac{\tilde{x}}{x}\right)-\frac{u\beta}{r}\left(2\tilde{x}\tilde{v}-x\tilde{v}-\frac{(\tilde{x})^2\tilde{v}}{x}\right)\\
&= d\tilde{x}\left(2-\frac{x}{\tilde{x}}-\frac{\tilde{x}}{x}\right)+\beta\tilde{x}\tilde{v}\left(3-\frac{\tilde{x}}{x}-\frac{\tilde{v}y}{v\tilde{y}}-\frac{\tilde{y}xv}{y\tilde{x}v}\right)-\frac{u}{r}d\tilde{x}\left(2-\frac{x}{\tilde{x}}-\frac{\tilde{x}}{x}\right)-\frac{u\beta\tilde{x}\tilde{v}}{r}\left(2-\frac{x}{\tilde{x}}-\frac{\tilde{x}}{x}\right)\\
&= d\tilde{x}\left\{1-\frac{u}{r}\left(1+\frac{\beta\tilde{v}}{d}\right)\right\}\left(2-\frac{x}{\tilde{x}}-\frac{\tilde{x}}{x}\right)+\beta\tilde{x}\tilde{v}\left(3-\frac{\tilde{x}}{x}-\frac{\tilde{v}y}{v\tilde{y}}-\frac{\tilde{y}xv}{y\tilde{x}v}\right)
\end{aligned}
$$

$r>u(1+\beta\tilde{v}/d)$ のときに W が (22) のリアプノフ関数となることがわかる (Iggidr *et al.* [5])。感染項 (incidence function) が mass action から $g(x)v$ の形になった場合にも，$g(x)$ に適切な仮定を行えば同じ結論が従う。

Kajiwara and Sasaki [6] において，細胞免疫，体液性免疫を付け加えた ODE でリアプノフ関数が構成されていたが，4.1 節の手法により，同様の関数が細胞免疫，体液性免疫を付け加えた ODE のリアプノフ関数になることが直ちにわかる。

参考文献

[1] B.Bonzi, A.A.Fall, A.Iggidr and G.Sallet, *Stability of differential susceptibility and infectivity epidemic model,* J. Math. Biol. 62(2011), 39–64

[2] H.Guo, M.Y.Li and Z.Shuai, *Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models,* Canad. Appl. Math. Quart., 14(2006), 259–284

[3] G.Huang, Y.Takeuchi and W.Ma, *Lyapunov Functionals for Delay differential equations model of viral Infections,* SIAM J. Appl. Math., 70(2010), 2693–2708.

[4] G.Huang, H.Yokoi, Y.Takeuchi, T.Kajiwara and T.Sasaki, *Impact of Intracellular Delay, Immune Activation Delay and Nonlinear Incidence on Viral Dynamics,* Japanese J. Indust. Appl. Math., 28(2011), 383-411

[5] A. Iggidr, J-C. Kamgang, G. Sallet and J-J. Tewa, Global analysis of new malaria intrahost models with a competitive exclusion principle *SIAM J. Appl. Math.* **67** (2006) 260–278.

[6] T.Kajiwara and T.Sasaki, *Global stability of pathogen-immune dynamics with absorption,* J. Biological Dynamics, 4(2010), 258–269

[7] T.Kajiwara, T.Sasaki and Y.Takeuchi, *Construction of Lyapunov functionals for delay differential equations in virology and epidemiology,* Nonlinear Anal. Real World Appl.,

[8] A.Korobeinikov, *Global properties of basic virus dynamics models,* Bull. Math. Biol. 66(2004), 879–883

[9] A.Korobeinikov, *Lyapunov function and global stability for SIR and SIRS epidemic models with nonlinear transmission,* Bull. Math. Biol., 30(2006), 615–626.

[10] M.Y.Li, Z.Shuai and C.Wang, *Global stability of multi-group epidemic models with distributed delays,* J. Math. Anal. Appl., 361(2010), 38–47

[11] M.Y.Li and H.Shu, *Global stability of an in-hosts viral model with intracellular delay,* Bull. Math. Biol., 72(2010), 1492–1505.

[12] S.Liu and L.Wang, *Global stability of an HIV-1 model with distributed intracellular delays and a combination therapy,* Math. Biosc. Eng. 7(2010), 675–685

[13] C.C.McCluskey, *Complete global stability for an SIR epidemic model with delay -distributed or discrete,* Nonl. Anal. RWA, 11(2010), 55–59

[14] M.A.Nowak and C.R.M. Bangham. *Population dynamics of immune responses to persistent viruses.* Science 272(1996) 74–79

[15] H.Pang, W.Wang and K.Wang, *Global properties of virus dynamics with CTL immune response,* J. Southwest China Normal Univ. 30(2005) 797–799.

[16] Z.Yuan and L.Wang, *Global stability of epidemiological models with group mixing and nonlinear incidence rates,* Nonl. Anal. RWA 11(2010), 995–1004.